Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock.
(Direktor: Professor Dr. Curschmann)

Experimentelles über Nebenwirkung des Morphiums

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Landesuniversität Rostock

vorgelegt von

Friedrich August Busch
aus Bad Schwartau.

Rostock
Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei
1928

Referent: Oberarzt Professor Dr. Stahl.

Die Bestrebungen, die Ätiologie des chronischen Morphinismus zu erfassen, haben von jeher den Internisten wie den Psychiater in gleicher Weise zu Theorien veranlaßt; diese waren zwar oft sehr einleuchtend, konnten jedoch die Ursache der Gewöhnung und Sucht nach dem Gifte in nicht ganz befriedigender Weise lösen.

Kurz erwähnt sei folgende zu diesem Zwecke von Meyer und Gottlieb aufgestellte Hypothese.

Die Zelle des Organismus soll allmählich eine Unterempfindlichkeit gegen das Gift erlangen, sie soll das Morphin infolge der Gewöhnung schneller verbrennen. Die Hypothese wäre also etwa analog der Wirkung des Alkohols, den ja der Organismus bei chronischer Zufuhr ebenfalls durch allmählich gesteigerte Oxydation zu entgiften lernt.

Ein besonderes Verdienst in der Erforschung von Pathogenese und Ätiologie des Morphinismus gebührt O. Wuth.

Er hat beides auf einen einheitlichen Faktor zurückzuführen gesucht, und zwar soll dem Morphin eine spezifische Wirkung auf zweierlei Weise zukommen: Erstens: es soll das vegetative Nervensystem umstimmen.

Daß Morphin lediglich auf neurogenem Wege Herdreaktionen auslösen kann, ist schon vor längerer Zeit in der Rostocker Klinik auf Grund zahlreicher Beobachtungen am Menschen bewiesen.

Nach Wuth besteht nun die Wirkung des Morphins auf das vegetative Nervensystem in einer Förderung des Parasympathicus und einer Hemmung des Sympathicus.

Den Anlaß zu dieser Hypothese hat Schwenter im Jahre 1912 gegeben; ein Versuch an Katzen, denen Wismut verabreicht und gleichzeitig Morphin injiziert wurde, zeigte auf dem Röntgenschirm eine beträchtliche Verzögerung der Magenentleerung.

Diese Wirkung des Morphins läßt sich aus Anatomie und Physiologie der den Darm innervierenden Nerven erklären; der Darm besitzt bekanntlich, ähnlich wie die übrigen vegetativen Organe, eine Doppelinnervation; die parasympathische Innervation liegt dem Nervus vagus ob, dessen Fasern aus Mittelhirn und Medulla oblongata stammen und erregend wirken. Die sympathischen stammen aus dem Splanchnicus und bewirken Hemmung an den gleichen Stellen. Der erregende Einfluß des Vagus macht sich bekanntlich bei einer Übererregbarkeit des Nerven, wie sie durch Morphin zu erreichen ist, in einer Steigerung des Pylorus tonus bemerkbar. Hieraus würde sich dann die oben erwähnte verzögerte Magenpassage ergeben.

Die Wirkung des Morphins bezog sich also im Tierversuch besonders auf den parasympathischen Teil des vegetativen Nervensystems und so ist es auch beim Menschen. Wir kennen eine Reihe klinischer Symptome des Morphinismus, die auf parasympathische Einflüsse zurückzuführen sind, wie die Pulsverlangsamung, die enge Pupille infolge Beeinflussung des Oculo motorius, ferner den bei akuter Morphinvergiftung einsetzenden

Krampf des Sphincter vesicae, während uns von Morphineinflüssen auf den Sympathicus im Sinne einer Hemmung allein die Schädigung der Darmfunktion und die hieraus resultierende Obstipation bekannt ist.

Neben dieser Erhöhung des Vagustonus soll das Morphin zweitens die Schilddrüse im Sinne einer Abnahme der hormonalen Funktion beeinflussen.

Zum Beweis verglich W u t h die klinisch manifesten Symptome des chronischen Morphinismus des Menschen mit denen, wie sie bei Unterfunktion der Schilddrüse auftreten.

So wies er darauf hin, daß zwischen den Symptomen einer Morphingewöhnung des Menschen und denen, wie sie bei Hypothyreose auftreten, der schlaffen Haut, den trophischen Störungen an Haaren und Nägeln, der Hypertonie, Pulsverlangsamung, Impotenz und vorzeitige Menopause eine weitgehende Analogie besteht.

Die Annahme einer Kombination einer neurogenen und endokrinen Beeinflussung des menschlichen Organismus durch Morphin veranlaßte W u t h zu folgender Theorie des chronischen Morphinismus des Menschen:

Bei der neurogenen und endogenen Beeinflussung durch chronischen Morphin-Mißbrauch steht eine Schädigung der Schilddrüse durch das kontinuierlich zugeführte Gift wahrscheinlich im Vordergrunde des ganzen Krankheitsbildes des chronischen Morphinismus.

Im Gewöhnungsstadium soll die Abnahme der hormonalen Funktion der Schilddrüse entscheidend für das Bild des Morphinismus sein. Die Hypofunktion ist in

erster Linie der die Symptome des chronischen Morphinismus bestimmende Faktor. In Zeiten der Abstinenz soll eine Hyperfunktion der Schilddrüse eintreten, die Wuth sich folgendermaßen erklärt: Neben der Schilddrüse wird das vegetative Nervensystem beeinflußt, es wird umgestimmt. Der Organismus bemüht sich, die endogen-vegetative Allergie wett zu machen, er kompensiert durch Überfunktion der Schilddrüse; der vegetativ-endokrine Tonus erfährt also eine Steigerung.

Dieser ist dem menschlichen Körper unerwünscht. Er trachtet danach, ihn wieder auf ein bestimmtes, ihm erträgliches Maß herabzudrücken, d. h. um den gleichen, gewöhnten Effekt zu erzielen, ist eine Mehrzufuhr von Morphin erforderlich.

Die Hyperfunktion soll die Frage beantworten, weshalb der Morphinist schließlich ohne Morphin nicht mehr leben kann und kein Mittel scheut, das Gift auf jedwede Art zu erlangen.

Diese Vermutung gilt natürlich nur als unterstützender Faktor einer Theorie des Morphinismus; denn abgesehen davon, daß sonst Hyperthyreoticer auch Morphinisten sein müßten, ist ja allgemein bekannt, daß hauptsächlich labile Menschen von der Sucht nach Morphin erfaßt werden. Zur Zeit als Wuth diese Vermutungen aussprach, beobachteten Stahl und Werth in zahlreichen Versuchen, daß bei Tuberkulösen, denen anfangs wegen einer Pneumothorax-Nachfüllung, später aus experimentellen Gründen Morphin injiziert wurde, Temperaturen von mittlerer Höhe erhebliche Steigerungen erfuhren; gleichzeitig steigerte sich die Sputummenge und nahmen die physikalischen Erscheinungen

am Lungenherd an Intensität und Ausbreitung erheblich zu.

Es handelte sich also hier um Herdreaktionen imAnschluß anMorphininjektion, die in ihrem Grad und ihrer praktischen Bedeutung nach auch heute noch in der Allgemeinheit wenig bekannt sein dürften. Es sind diese wahrscheinlich ein Beispiel einer lediglich auf neurogenem Wege ausgelösten Herdreaktion. Es wurde damals auf Grund zahlreicher Versuche eindeutig bewiesen, daß solche Herdreaktionen möglich sind; besteht doch pathologisch-anatomisch am Krankheitsherd an und für sich eine lokale Gefäßhyperaemie, kommt hierzu eine Umstimmung des vegetativen Nervensystems in Form eines erhöhten Vagustonus im Sinne Wuth's, so muß sich diese am sensibilisierten Krankheitsherd in vermehrtem Maße auswirken; die Folge ist dann eine vermehrte Exsudation von Entzündungsprodukten, also ein Aufflackern der Entzündungserscheinungen. Dieses ruft eine vermehrte Toxinresorbtion auf den befallenen Herd und somit Temperatursteigerung und sonstige Allgemeinerscheinungen hervor.

Zur Bestätigung dieser Annahme neurogen ausgelöster Herdreaktionen wurde damals die Wirkung anderer auf das Vagussystem einwirkender Medikamente geprüft; dabei zeigte sich, daß Vagusgifte, wie Pilokarpin in noch stärkerem Maße als Morphin Herdreaktionen auslösen, daß ferner gleichzeitige Applikation von vaguslähmenden Giften, das Aufflackern des Krankheitsherdes vermeiden konnte. Zwar zeigte Ganter, daß das Atropin kein völliger Antagonist des Morphins ist, da es die durch Morphinzufuhr erfolgende Steigerung

des Sphinktertonus nicht ganz aufzuheben vermag. Doch sind dies Ausnahmen. Denn nur in ganz vereinzelten Fällen reagierten besonders empfindliche Individuen trotz kombinierter Morphin-Atropin- bzw. Pilokarpin-Atropin-Applikation mit stark abgeschwächter Herdreaktion.

Diese primäre, direkte Beeinflussung des tuberkulösen Krankheitsherdes durch das Morphin war bisher so gut wie unbekannt. Sie legte die Frage nahe, ob das Morphin auch bei andersartigen Krankheiten Herdreaktion auslösen kann, die Frage kann bejaht werden. So ergab sich damals, daß chronisch gewordene Fälle von Urethritis durch das Morphin wieder zum Aufflackern veranlaßt wurden; ferner gelang es, ganz gleichmäßige Temperaturen bei Endocarditis lenta durch Morphin-Injektion in mehrtägige Temperaturerhöhung umzuwandeln.

Diese Erfahrung veranlaßten dann Stahl zu dem Rate in therapeutischer Hinsicht, daß Morphinpräparate in allen Fällen, in denen eine Herdreaktion unerwünscht sei, nur in einer Kombination mit Atropin zu verabreichen sei.

Natürlich hat eine solche Forderung erst dann eine berechtigte Grundlage, wenn der Nachweis erbracht ist, daß einmal kein anderes unschädlicheres vaguslähmendes Mittel als das Atropin zur Beseitigung der schädlichen Nebenwirkungen des Morphins vorhanden ist, ferner, daß die kombinierte Morphin-Atropin-Applikation in der Tat ungiftiger ist, als die alleinige Morphininjektion.

Das Experiment entschied zu Gunsten des Atropins. Es zeigte sich nämlich, daß alle anderen untersuchten

Stoffe — sei es nach Art des Suprarenins oder ungiftigerer Ersatzmittel des Atropins, wie Novotropin, Eumydrin — nur einen minderwertigen Ersatz bilden.

Zur Klärung der Frage, ob die Morphininjektion allein oder die kombinierte Applikation von Morphin und Atropin weniger giftig wäre, wurden in der Rostocker Klinik folgende Versuche angestellt.

Fünf Wochen und länger wurde weißen Mäusen nach der Angabe von Straub, nach welcher die tödliche Dosis bei Tieren von 16—19 g bei 0,9 mg pro g Tier liegt, Morphin in steigenden Dosen injiziert, andere Serien von Tieren erhielten die gleiche Menge Morphin-Atropin.

Von der großen Zahl der vorgenommenen Experimente seien einige Hauptversuche geschildert.

Versuch 1 (Morphintiere).

12 Mäuse wurden 5 Wochen lang mit Morphin behandelt; der Dosis wurde die Angabe von Straub zu Grunde gelegt. Die Tiere bekamen in der ersten Woche 0,2 mg pro g, wobei die Injektion 2 Wochen lang einmalig am Tage, 3 Wochen lang zweimalig am Tage ausgeführt wurde, und zwar in einem Intervall von 10 Stunden. 3 Tiere starben während des Versuches. Es wurde der Gewichtsindex genau kontrolliert. Beeinträchtigung des Gewichtes durch etwaig entstandene Gravidität kam kaum in Frage, zumal eine Fortpflanzung der Mäuse während der ganzen Zeit der Morphinzufuhr nur in einigen Ausnahmefällen beobachtet wurde; schon lange ist, und zwar sowohl beim Menschen wie beim Tier, der schädigende Einfluß des

Morphins sowohl auf das embryonale Leben als auf die Fortpflanzungsfähigkeit bekannt.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
1	18	17	—
2	17,5	17	—
3	16,5	16	—
4	15	15	0
5	14	13	—
6	11	10	—
7	14,5	14	—
8	10	10	0
9	13,5	13	—
10	11	10	—
11	12	gestorben nach	einer Woche
12	19	„ „	„ „
13	14	„ „	14 Tagen

Versuch 2 (Morphintiere).

12 Mäuse wurden diesmal 8 Wochen lang mit Morphin behandelt. Das Injektionsquantum betrug:

2 Wochen lang 0,2 mg pro g,
2 „ „ 0,3 mg pro g,
4 „ „ 0,4 mg pro g,

dabei wurde

2 Wochen lang einmalig,
2 Wochen lang zweimalig,
4 Wochen lang dreimalig am Tage injiziert.

3 Tiere starben während der Behandlung. Das Gewicht wurde diesmal in einem Intervall von 3 Wochen kontrolliert.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 3 Wochen	Gewicht n. 6 Wochen	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
1.	19	18	18	17,5	—
2.	28	27,5	26	25	—
3.	20	19	17,5	17	—
4.	24	23	22	20	—
5.	19	19	18	18	—
6.	15	14,5	15	15	0
7.	16	15,5	15	15	—
8.	20	19	19	19	—
9.	16	15	15	15	—
10.	14	gestorben nach 3 Wochen			
11.	14	„	„ 7	„	
12.	15	„	„ 1	„	

Versuch 3 (Morphintiere).

20 Mäuse wurden 8 Wochen lang mit Morphin behandelt. 6 Tiere starben währenddessen, im übrigen war die Versuchsordnung dieselbe wie bei Versuch 2.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 3 Wochen	Gewicht n. 6 Wochen	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
1.	24,5	23,5	23	23	—
2.	21	21	20	20	—
3.	18	18	17	17	—
4.	19	18	16,5	17,5	—
5.	19	19	18	18	—
6.	18	17,5	17	17	—
7.	19,5	19,5	19	19	—
8.	21	21	21	21	—
9.	24	23,5	23	23	—
10.	19	17,5	17,5	17,5	—
11.	17	17	16	16	—

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 3 Wochen	Gewicht n 6 Wochen	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
12.	21	21	21	21	0
13.	18	17	17	16	—
14.	17	17	17	17	0
15.	16	15	starb nach 3 Wochen		
16.			„ „ 3 Tagen		
17.			„ „ 7 „		
18.			„ „ 14 „		
19.			starb am Tage der Injektion.		

Versuch 4 (Atropintiere).

12 Mäuse wurden 5 Wochen lang mit Morphin-Atropin behandelt, der Versuch verlief parallel Versuch 1, leider starb eine große Zahl von Tieren aus nicht bekannten Gründen. Vielleicht, weil die Tiere noch relativ jung waren. Auffallend ist, daß alle Tiere, soweit sie am Leben blieben, beträchtlich an Gewicht zunahmen.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
1.	14	15	+
2.	15	15	0
3.	14	15	+
4.	13	17	+
5.	gestorben nach 4 Wochen		
6.	„ „ 1 Woche		
7.	„ „ 3 Tagen		
8.	„ „ 10 „		
9.	„ „ 10 „		
10.	„ „ 10 „		
11.	„ „ 12 „		
12.	„ „ 14 „		

Versuch 5 (Morphin-Atropintiere)

verlief Versuch 2 parallel. Dosis war dieselbe wie bei diesem. 12 Mäuse wurden ebenfalls 8 Wochen lang mit analogen Mengen Morphin-Atropin behandelt. Das Gewicht wurde wie in Versuch 2 alle 3 Wochen bestimmt, während der Morphinzufuhr starb kein einziges Tier.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 3 Wochen	Gewicht n. 6 Wochen	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
1.	20	20	20	20	0
2.	17	16,5	17	17	—
3.	23	23	23	23	0
4.	22	22	22	22,5	+
5.	20	20	20	20	0
6.	18	18	18	18	0
7.	14	15	14	15	0
8.	26	25	26	26	0
9.	19	19	19	19	0
10.	20	20	20	20	0
11.	20	20	20	20	0
12.	20	15	20	17	?

Versuch 6 (Morphin-Atropintiere)

wurde analog Experiment 3 ausgeführt. 20 Mäuse wurden 8 Wochen lang mit Morphin-Atropin behandelt in entsprechenden Dosen.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 3 Wochen	Gewicht n. 6 Wochen	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
1.	24,5	24	24	24	0
2.	19	19	19	19	0
3.	14	14	14	14	0

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 3 Wochen	Gewicht n. 6 Wochen	Endgewicht	Zu- oder Abnahme
4.	16	16	16	16	0
5.	15	15	15	15	0
6.	22	22	22	22	0
7.	14	14	14	14	0
8.	17	17	17	17	0
9.	18	18	18	18	0
10.	13	13	13	13	0
11.	19	19	19	19	0
12.	Starb nach 3 Wochen,				
13.	16	starb nach 5 Tagen,			
14.	Starb nach 10 Tagen,				
15.	Starb nach 10 Tagen,				
16.	Starb nach 12 Tagen,				
17.	Starb nach 15 Tagen,				
18.	Starb nach 12 Tagen,				
19.	Starb nach 2 Tagen,				
20.	Starb nach einem Tage.				

Aus den bisher folgenden Tabellen ergibt sich, daß die Morphintiere eine augenscheinliche Tendenz zur Gewichtsabnahme aufweisen; noch folgender Versuch beweist in besonders eklatanter Weise, wie stark dieser Einfluß sein kann.

Versuch 7 (Morphintiere).

Versuchsanordnung dieselbe wie vorher; der Versuch erstreckte sich diesmal, da die Sterblichkeit der Tiere eine enorme war, und zum raschen Abschluß zwang, nur auf 4 Wochen.

Maus Nr.	Anfangsgewicht	Gewicht n. 4 Wochen	Zu- oder Abnahme
1.	20	15	—
2.	23	19	—
3.	20	18	—
4.	27	20	—
5.	24	23	—
6.	26	24	—
7.	24	20	—
8.	20	18,5	—

Anders verhielten sich dagegen, wie aus der zweiten Reihe von Tabellen hervorgeht, die Morphin-Atropintiere, die ihr Gewicht beibehielten bzw. eine deutliche Zunahme aufwiesen. Es handelte sich in diesem Falle offenbar um jüngere Tiere. Nur ganz vereinzelt sah man eine unbedeutende Gewichtsverminderung.

Die Gewichtsabnahme, die in Ausnahmefällen vorhanden ist, läßt sich wohl dahin deuten, daß eben doch die Wirkung des Morphins durch das Atropin nicht ganz auszuscheiden ist, wohl aber bedeutend herabgemindert werden kann. Dies geht auch daraus hervor, daß die Morphintiere im Gegensatz zu Morphin-Atropintieren stets nach der Injektion an profusen Schweißausbrüchen litten; bekannt ist ja, daß vermehrte Schweißsekretion durch Wasserverlust des Körpers mit Gewichtsabnahme verknüpft ist. Ein verminderter Appetit, der infolge der narkotischen Wirkung des Morphins beim Menschen beobachtet wird, konnte nicht die Ursache sein; beobachtet man doch beim Menschen, daß die narkotische Kraft des Morphins durch AtropinApplikation nicht beeinflußt wird.

In der Gewichtsabnahme durch Morphin besteht

also ein Parallelismus zum Menschen. Auch er neigt im allgemeinen bei chronischer Morphinzufuhr zu starker Gewichtseinbüßung. Ob der Gewichtsverlust der Tiere mit Änderung der Funktion des vegetativen Nervensystems zusammenhängt, oder allein mit der bei Morphin-Applikation nie ausbleibenden toxischen Wirkung auf die Körperorgane oder mit Beeinflussung des endokrinen Systems, muß dahingestellt bleiben. Wichtig wäre hinsichtlich des Verhalten des Gewichtes auch die Prüfung beim Menschen, ob durch Beigabe von Atropin zum Morphin die Reduktion des Ernährungszustandes zu verhindern wäre.

Bekannt ist ja, daß bei einzelnen großen Morphingaben die Giftigkeit des Atropins verringert wird. Gibt man doch diesen Stoff bei akuten Morphinvergiftungen. Der Effekt des Atropins im Sinne einer Abschwächung der Morphinwirkung wird noch durch folgenden Versuch illustriert:

Versuch 8.

Ihm dienten 20 Mäuse. 10 Tieren wurde einmalig eine Menge von 0,5 mg Morphin subkutan injeziert; weiteren 5 Tieren gleichzeitig 0,5 mg Morphin-Atropin pro g.

Tier Nr.	Gewicht	Morphin = Tiere: Morphin pro Gramm	Morphin insgesamt	Ergebnis
1.	15	0,5	7,5	
2.	14	0,5	7,0	
3.	13	0,5	6,5	
4.	17	0,5	7,0	
5.	13	0,5	6,5	
6.	19	0,5	9,5	

Tier Nr.	Gewicht	Morphin pro Gramm	Morphin insgesamt	Ergebnis
7.	13	0,5	6,5	Alle Tiere starben innerhalb 8 Stunden.
8.	16	0,5	9,0	
9.	16	0,5	9,0	
10.	15	0,5	7,5	

Versuch 9 (Morphin-Atropintiere).

Tier Nr.	Gewicht	Morphin-Atropin per Gramm	Morphin-Atropin insgesamt	Ergebnis
1.	20	0,5	10,0	Alle Tiere blieben, wenn sie auch prophuse Schweißausbrüche und allgemeine Prosteratinonszeichen anlegten, am Leben.
2.	23	0,5	15,0	
3.	18	0,5	9,0	
4.	18	0,5	9,0	
5.	15	0,5	7,5	
6.	18	0,5	9,0	
7.	15	0,5	7,5	
8.	11	0,5	5,5	
9.	15	0,5	7,5	
10.	14	0,5	6,0	

Schon im ersten Teil wurde erwähnt, daß Morphin die Schilddrüsen-Funktion beeinflussen soll; es wurde erwähnt, daß die klinischen Symptome des chronischen Morphinismus in Form der trophischen Störung an Haaren und Nägeln, der schlaffen Haut, der Obstipation, der Impotenz und vorzeitigen Menopause in mancher Hinsicht einem Hypothyreoidismus entsprächen.

Im Hinblick auf diese Verhältnisse wurde bei unseren Versuchen eine Funktionsprüfung der Schilddrüse durchgeführt, zu der wir uns nach Right Hunt des Acetonitrils bedienten.

Das Acetonitril oder Cyamithyl wird nämlich als Antagonist des Thyreoidins bezeichnet. Falls die

Wuth'sche Theorie sich für unser Experiment bewahrheitet, müssen chronisch mit Morphin behandelte Tiere zur Zeit der dauernden Morphinzufuhr, wo nach der Wuth'schen Hypothese ein Hyperthyreoidismus bestehen soll, eine verminderte Resistenz gegen das zugeführte Gift aufweisen. Zur Feststellung einer experimentellen Resistenzänderung in diesem Sinne mußte selbstverständlich eine bestimmte tödliche Grenzdosis als bekannt vorausgesetzt werden, bzw. durch entsprechende Kontrollversuche bestätigt werden. Es war dies um so wichtiger, als sie, wie verschiedene Experimente an Hunden bewiesen haben, großen Schwankungen unterliegt.

Die Schwankungen sind nach Right Hunt in erster Linie durch ungleichmäßige Gabenzufuhr bedingt. Die Tiere erhielten deshalb dauernd eine einheitliche Kost aus Milch, Brot und Hafer, bei der nach Right Hunt die tödliche Grenzdosis für weiße Mäuse bei einer Dosis bei 0,9 mg pro Gramm Tier liegt. Es wurden deshalb 4 Kontrollversuche angestellt; bei zweien davon würde das Acetonitril intravenös in die Schwanzwurzel injeziert, da wir auf diese Art eine gleichmäßigere Dosierung erwarteten. Verwertbar ist jedoch allein der dritte und vierte, wo die intravenöse Methode wieder verlassen wurde, denn bei der großen Anzahl der verwerteten Tiere konnten wir uns doch nur der subkutanen Einverleibung bedienen, auch waren die bisher bekannten tödlichen Dosen Right Hunt auch nur durch die subkutane Methode gefunden worden.

Die tödliche Dosis entsprach Right Hunt's Angabe, belief sich bei derselben Ernährung etwa auf

0,1 mg pro Gramm. Diesen Index legten wir auch den nunmehr zu schildernden Versuchen zu Grunde.

Versuch 10 (Morphin-Acetonitriltiere).

Für diese Versuchsreihe dienten die in Versuch 1 benutzten Tiere. Bei denselben wurde die Acetonitril-reaktion geprüft.

Tier Nr.	Endgewicht	Acetonitril pro Gramm	Gesamtdosis des Acetonitrils	Ergebnis nach 5 Wochen
1.	17	0,2	3,4	lebt
2.	17	0,4	6,8	„
3.	16	0,6	9,6	„
4.	15	0,8	12,0	tot
5.	13	1,0	13,0	„
6.	10	1,2	12,0	„
7.	14	1,4	19,6	„
8.	10	1,6	16,0	„
9.	13	1,8	23,4	„

Versuch 11 (Morphin-Acetonitriltiere).

Ihm dienten die in Versuch 2 benutzten Tiere, bei denen ebenfalls die Acetonitril-Reaktion geprüft wurde.

Tier Nr.	Endgewicht	Acetonitril pro Gramm	Gesamtdosis des Acetonitrils	Ergebnis
1.	17,5	0,2	3,5	lebt
2.	25	0,4	10,0	„
3.	17	0,6	10,2	„
4.	20	0,8	16,0	tot
5.	18	1,0	18,0	„
6.	15	1,2	18,0	„
7.	15	1,4	21,0	„
8.	19	1,6	30,4	„
9.	15	1,8	27,0	„

Versuch 12 (Morphin-Acetonitriltiere).

Bei den Tieren von Versuch 3 wurde die Acetonitril-Reaktion geprüft.

Maus Nr.	Endgewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt	Ergebnis
1.	23	0,2	4,6	lebt
2.	20	0,4	8,0	„
3.	17	0,5	8,0	„
4.	17,5	0,6	10,2	„
5.	18	0,8	14,4	tot
6.	17	0,9	14,4	„
7.	19	1,0	19,0	„
8.	21	1,2	25,2	„
9.	23	1,4	32,2	„
10.	17,5	1,5	25,5	„
11.	16	1,8	27,0	„
12.	21	1,9	39,9	„
13.	16	2,0	32,0	„
14.	17	2,2	37,4	„

Versuch 13 (Morphin-Atropin-Acetonitriltiere).

Benutzt wurden die Tiere von Versuch 4, bei denen die Acetonitril-Reaktion geprüft wurde.

Maus Nr.	Endgewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt	Ergebnis
1.	15	0,4	6,0	lebt
2.	15	0,6	9,0	„
3.	15	1,8	12,0	„
4.	17	1,0	17,0	„

Versuch 14 (Morphin-Atropin-Acetonitriltiere).

Bei den Tieren von Versuch 5 wurde die Acetonitril-Reaktion geprüft.

Maus Nr.	Endgewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt	Ergebnis
1.	20	0,4	8,0	lebt
2.	16,5	0,6	9,0	„
3.	23	0,8	18,4	„
4.	22,5	1,0	21	„
5.	20	1,2	24	„
6.	18	1,4	25,2	„
7.	15	1,6	37,6	tot
8.	25	1,8	45,0	„
9.	19	1,8	13,2	„
10.	20	1,2	24	„
11.	20	1,4	28	„
12.	15	1,0	32	„

Versuch 15 (Morphin-Atropin-Acetonitriltiere).

Bei den Tieren von Versuch 6 wurde die Acetonitril-Reaktion bestimmt.

Maus Nr.	Endgewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt	Ergebnis
1.	24	0,2	4,8	lebt
2.	19	0,4	7,6	„
3.	14	0,5	7,0	„
4.	16	0,6	9,0	„
5.	15	0,8	12,0	„
6.	22	0,9	19,8	„
7.	14	1,0	14,0	„
8.	17	1,2	20,4	„
9.	18	1,4	25,5	tot
10.	13	1,5	19,5	„
11.	19	1,8	34,2	„

Die Versuche zeigen, daß für die Morphintiere die tödliche Grenzdosis schon bei 0,8 mg liegt, statt bei 0,9. Bei allen höheren Dosen gingen die Tiere zu Grunde. Die Menge des Schilddrüsen-Sekretes dürfte deshalb durch Morphinzufuhr vermindert werden. Scheint doch nach Angaben von Right Hunt die Acetonitril-Reaktion unmittelbar von der Schilddrüsentätigkeit abhängig zu sein. Dieses dürfen insbesondere die neuesten Versuche von Right Hunt beweisen. Er hat nämlich dargelegt, daß bei Mäusen die Thyreoidektomie, die ja nicht nur einem Hyperthyreoidismus, sondern einem gänzlichen Ausfall der Schilddrüsen-Funktion überhaupt gleichkommt, die Acetonitrilreaktion weitgehend im Sinne einer verringerten Resistenz gegen dieses Gift beeinflußt.

Daraus gehen enge antagonistische Beziehungen zwischen dem Acetonitril und dem Thyreoidin der Schilddrüse hervor. Wenn also die Tiere bei chronischer Morphinzufuhr an Widerstandsfähigkeit gegen Acetonitril einbüßen, so ist es wohl gestattet, den Schluß zu ziehen, daß die Morphingewöhnung zu einer mit der Acetonitril-Methode nachweisbaren Unterfunktion der Schilddrüse führt.

Viele Autoren haben die Vermutung einer Schädigung der Hormonal-Funktion der Schilddrüse schon angedeutet. Unter ihnen steht an erster Stelle Hildebrandt. Er untersuchte den Stoffwechsel von chronisch mit Morphin behandelten weißen Ratten und fand, daß der Stoffwechsel bei Morphintieren etwa derselbe ist wie bei einem seiner Schilddrüse beraubten Tiere. Dieser Befund veranlaßte ihn ebenfalls zu der Annahme, daß

zwischen den Erscheinungen des chronischen Morphinismus und denen, wie sie einer Hypofunktion der Schilddrüse entsprechen, eine weitgehende Analogie besteht. Bekräftigend für diese Annahme sind ähnliche Ergebnisse Schübel's. Er wies nach, daß Hunde während der Morphinzufuhr ähnlich wie der myxödematöse Mensch bei fortgeschrittener Krankheit, eine bedeutend erhöhte Assimilationsgrenze für Eiweiß aufweisen und sprach so die Vermutung aus, daß chronische Morphinzufuhr einen schädigenden Einfluß auf die Homonale Funktion der Schilddrüse ausübe.

Die parallel gehenden Versuchsreihen mit Morphin-Atropin dagegen ergaben eine bedeutend höhere Resistenz der Versuchstiere gegen Acetonitril. Die Grenzdosis beträgt hier in den verschiedenen Serien 1,2, 1,4 und sogar 1,8 mg Acetonitril pro Gramm. Analog den früheren Versuchen, wo das Atropin die bei chronischer Morphinzufuhr resultierende unausbleibliche Gewichtsabnahme verhindern konnte, würde sich also eine durch alleinige Morphin-Applikation evtl. erfolgende Schädigung der Schilddrüsen-Funktion ebenfalls durch Kombination des Morphins mit Atropin verhindern lassen.

Zu Anfang wurde erwähnt, daß die Abstinenzsymptome des Morphinismus beim Menschen, die bekanntlich in einer abnorm starken Betätigung aller bisher gehemmten Organe (der klinischen Symptome der Unruhe, des profusen Schweißes, der Diarrhoen und erweiterten Pupillen) durch Ausdehnen einer Thyreotoxikose gleichen können. Es wurde ferner die Hypothese Wuth's erwähnt, daß in der Zeit der Abstinenz die Schilddrüse die bisherige Schädigung durch Kompen-

sation wett zu machen suchte, und daß Wuth deshalb einen kompensatorischen Hyperthyreoidismus für die Abstinenzsymptome verantwortlich mache. Einen kompensatorischen Hyperthyreoidismus bei weißen Mäusen zu beweisen, ist nicht gelungen.

Versuch 16.

10 Mäuse wurden 3 Wochen lang mit Morphin behandelt und nach dreitägiger Aussetzung der Morphin-Applikation wurde die Acetonitril-Reaktion bestimmt. Acetonitrildosis betrug 0,8 bis 0,9 mg pro Gramm.

Maus Nr.	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt
1.	16		0,8	12,8
2.	15		0,8	12,0
3.	17		0,8	13,6
4.	18	War etwa	0,8	14,4
5.	14	dasselbe wie	0,9	12,6
6.	15	Anfangs-	0,9	13,5
7.	15	gewicht.	0,9	13,5
8.	14		0,9	12,6
9.	15		0,9	13,5
10.	starb am ersten Tage nach der Injektion.			

Ergebnis: Nach Einverleibung von Acetonitril starben sämtliche Mäuse am selben Tage.

Versuch 17.

10 Mäuse wurden 5 Wochen lang mit Morphin behandelt und nach einem Intervall von 6 Tagen die Acetonitril-Reaktion bestimmt.

Maus Nr.	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt
1.	19	19	0,8	15,2
2.	12	11	0,8	8,8
3.	11	10	0,8	8,0
4.	17	17	0,8	13,6
5.	14	14	0,8	12,0
6.	10	9	0,9	8,1
7.	10	9	0,9	8,1
8.	9	7	0,9	5,6
9.	11	10	0,9	9,0
10.	10	10	0,9	9,0

Ergebnis: Alle Tiere starben innerhalb desselben Tages.

Versuch 18.

(Injektionszeit 7 Wochen, Acetonitril nach Intervallzeit von 10 Tagen.)

Maus Nr.	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Acetonitril pro Gramm	Acetonitril insgesamt
1.	13	12	0,8	9,6
2.	10	7	0,8	5,6
3.	11	10	0,8	8,0
4.	14	13	0,8	10,4
5.	15	12	0,8	9,6
6.	20	18	0,9	16,2
7.	26	24	0,9	21,6
8.	20	19	0,9	17,1
9.	11	10	0,9	9,0
10.	10	9	0,9	8,1

Ergebnis: Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist eine Resistenzsteigerung gegen Acetonitril bei unse-

ren weißen Mäusen nicht eingetreten, weshalb also ein eventuell kompensatorisch eintretender Hyperthyreoidismus für weiße Mäuse nicht anzunehmen wäre. Anders scheint es sich bei Hunden zu verhalten. Valentin illustriert dies durch folgenden Versuch: Das Serum von an Morphin gewöhnten Hunden wurde nach Unterbrechung der Morphinzufuhr in der Abstinenzperiode gewonnen; dann wurde es in den Kreislauf normaler Hunde gebracht. Die Folge waren schwere Erscheinungen im Sinne eines Hyperthyreoidismus analog den klinischen Erscheinungen der Basedow'schen Krankheit.

Die mannigfachsten Beziehungen der Morphinwirkung kann man aus einem Vergleich unserer Versuchsresultate mit den verschiedenen Theorien des Morphinismus folgern. Es sei deshalb an dieser Stelle gestattet, noch kurz einige theoretische Bemerkungen anzuknüpfen.

Es wurde bereits zu Anfang die Hypothese Wuth's erwähnt, daß evtl. die hypothetische Schilddrüsen-Funktionsänderung durch Morphinwirkung evtl. mit einer Umstimmung des vegetativen, insbesondere des parasympathischen Nervensystems Hand in Hand gehe. Folgt dies schon aus einer Betrachtung der klinischen Symptome eines Morphinisten in der Abstinenzperiode, so ergeben sich weitere Zusammenhänge zwischen Funktion der Schilddrüse und der des vegetativen Nervensystems aus den Versuchen von Claus und Friedenthal. Hiernach erzeugte intravenöse Injektion von Schilddrüsenextrakt stets Erweiterung der Lidspalte und Mythriasis.

Wäre es gestattet, eine Schädigung der Schilddrüse durch chronische Morphinzufuhr anzunehmen, so würde

sich hieraus die Frage ergeben, ob sich evtl. unser Resultat einer Gewichtsabnahme und eines unter Umständen anzunehmenden Hyperthyreoidismus mit einer Umstimmung des vegetativen Nervensystems in Einklang bringen ließe. Nähmen wir nämlich einen Hyperthyreoidismus an, so müßten für die Gewichtsabnahme besondere Faktoren maßgebend sein. Denn Individuen mit herabgesetzter Funktion der Schilddrüse pflegen Gewichtszunahme aufzuweisen. Es wäre also die Frage zu erörtern, ob eventuell die Gewichtsabnahme mit der vermutlichen Umstimmung des vegetativen Nervensystems im Zusammenhang steht. Dafür spricht folgendes:

In den ersten Tagen der Morphinzufuhr, wo, wie mehrere Versuche ergaben, eine Resistenzänderung der Morphintiere gegen Acetonitril noch nicht vorhanden ist und somit eine Funktionsänderung der Schilddrüse völlig auszuschließen ist, traten unmittelbar im Anschluß an die Injektion profuse Schweißausbrüche auf.

Schweißausbrüche sind aber stets die Folge einer Einwirkung parasympathischer Gifte. Da nun profuse Schweißausbrüche fast gleichzeitig mit Gewichtsabnahme verknüpft sind, so wäre damit die Gewichtsabnahme zum Teil auf eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems zurückzuführen. Und zwar wird das vegetative Nervensystem wahrscheinlich primär beeinflußt, dafür spricht die Beobachtung Haberlandt's, daß nämlich nach einer Erregung bzw. Ausschaltung des Sympathicus bzw. Parasympathicus die Drüsen mit innerer Sekretion sofort ihre Funktion ändern.

Natürlich ist diese vegetative Tonusänderung nicht allein für die Gewichtsabnahme verantwortlich zu

machen. Sie würde wohl kaum, wenn man schon einen Hyperthyreoidismus annimmt, so stark sein, daß die Gewichtszunahme, die wir bei Hyperthyreoidismus kennen, nicht nur ausbliebe, sondern sogar eine Gewichtsabnahme an ihre Stelle träte. Wir müssen also noch andere Faktoren für die Gewichtsabnahme verantwortlich machen.

Bekanntlich ist die große toxische Schädigung des Morphins im Sinne einer Allgemeinschädigung des Organismus.

Leyser beobachtete Leberschädigungen durch Morphin und daran anschließende Polyoencephalithis haemorrhagica beim Menschen.

Bekannt ist ferner die Regellosigkeit der Morphinwirkung auf die verschiedenen Organe, erklärbar durch die verschiedene Affinität des Morphins zu diesem (Ottenstein). Die hieraus folgende unausbleibliche Kachektisierung wird sicher ebenfalls für die Gewichtsabnahme verantwortlich zu machen sein.

Die Gewichtsabnahme würde also nicht gegen einen während der Morphinzufuhr auftretenden Hyperthyreoidismus sprechen. Wir beobachten sie meistens auch beim morphinsüchtigen Menschen und würden sie also auch hier, zumal im Hinblick auf die zahlreichen, mit einem Hyperthyreoidismus in Einklang zu bringenden klinischen Erscheinungen nicht als einen Widerspruch der Hypothese auffassen.

Zu der oben erwähnten Annahme einer primären Beeinflussung des vegetativen Nervensystems würden endlich noch einige anatomische Tatsachen passen, die

sich auf unsere neueren Kenntnisse über die Innervation der Schilddrüse stützen.

Schon im Jahre 1894 stellte Anderson fest, daß dem Schilddrüsenparenchym eine ganz bestimmte morphologisch erkennbare Nervenversorgung zukomme. Weitere Untersuchungen ließen die Frage der Innervation unentschieden, bis Lindemann eine von den meisten Autoren jetzt anerkannte Theorie aufstellte.

Die Schilddrüse soll nämlich, ähnlich wie die meisten Drüsen eine Doppelinnervation erfahren, und zwar sowohl sympathisch wie parasympathisch innerviert werden. Die Innervation geschieht erstens durch den Halssympathicus (periarterieller plecus), zweitens durch den Parasympathicus und zwar erst a) durch den Nervus laryngeus superior und b) durch den Nervus recurrens. Die meisten Autoren halten nun den Nervus laryngeus superior für besonders wichtig. Da dieser ein Ast des Vagus ist, sollte man infolgedessen den Parasympathicus als die die Schilddrüse treibende Kraft ansehen.

Dieses ist keineswegs der Fall. In neuerer Zeit hat W. Fick vielmehr auf Grund eingehender anatomischer Studien bewiesen, daß der Sympathicus hauptsächlich an der Innervation der Schilddrüse beteiligt ist.

Er stellte nämlich fest, daß distalwärts von Ganglion nodosum eine Kommunikation der Bahnen des Vagus und Sympathicus stattfindet, indem etwas höher oben Sympathicusfasern mit denen des Vagus in anstomose treten.

Daraus folgt einmal, daß der Nervus vagus peripher vom Ganglion nodosum als ein gemischter Nerv aufzu-

fassen ist, zweitens läßt sich aber die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß der für die Innervation der Schilddrüse als besonders wichtig charakterisierte Laryngeus superior eventuell Sympathicusfasern enthält. Hieraus würde dann unter Umständen die im Verlauf des Morphinismus auftretende angenommene Schilddrüsenminusfunktion bei einem Überwiegen des sympathischen Anteils des Nerven im Sinne einer sympathisch hemmenden Wirkung, wie sie das Morphin hervorrufen soll, erklärbar sein. Eine solche Theorie verlangt, daß der Sympathicus der sekretorische Nerv der Schilddrüse ist. Chronische Morphinvergiftung würde dann Hemmung der sekretorischen Nerven also Hyperthyreoidismus bedeuten. Für die Hypothese, daß der Sympathicus der sekretorische Nerv ist, dürften die Experimente von Zyon, Frank und Hallius sprechen. Wird nämlich der Nervus Laryngeus superior gereizt, so wird das Schilddrüsengewebe in dreierlei Weise beeinflußt, und zwar erstreckt sich der Effekt erstens auf die Schilddrüsengefäße, zweitens auf das Schilddrüsenparenchym und drittens auf die endokrine Tätigkeit der Schilddrüse. Was Punkt 1 betrifft, so findet nach den oben genannten Autoren bei Reizung des Laryngeus fast ausschließlich eine Vasodilatation statt. Entscheidend für den Beweis, daß der Sympathicus der sekretorische Nerv der Schilddrüse ist, ist die Tatsache, daß ebenso wie durch elektrische Reizung auch durch Sympathicus kultrope Pharmaca Gefäßerweiterung zu erzielen ist, die gleichzeitig mit einer Zunahme der Sekretionstätigkeit der Schilddrüse verknüpft ist, mithin auch eine Steigerung der endokrinen Tätigkeit hervorrufen kann.

Eine Hemmung des Sympathicus durch Morphin im Sinne W u t h's würde also einen Hypothyreoidismus hervorrufen können.

Es lag deshalb die Frage nahe, ob nicht eventuell ein im Verlauf der Morphinzufuhr eintretender Hyperthyreoidismus das morphologische Bild der Schilddrüse unserer Versuchstiere im Sinne einer Volumenabnahme oder histologischen Änderung des Parenchyms verändern würde.

Es wurde deshalb die Schilddrüse von in den ersten sechs Serien benutzten Tieren histologisch untersucht. Es zeugte sich kein Unterschied im Bau der Schilddrüse bei Morphintieren von den mit Morphin-Atropin behandelten Tieren. Letztere beide zeigten auch keine Differenz des Baues ihrer Schilddrüse gegenüber den Schilddrüsen von morphinunbeeinflußten Tiere. Trotzdem würde dies nicht gegen einen eventuell vorhandenen Hyperthyreoidismus sprechen, da unsere histologischen Methoden nicht fein genug sind, um so geringe Funktionsänderungen der Schilddrüse festsetzen zu können.

Die bekannte Innervation der Schilddrüse würde auch einen beim morphinsüchtigen Menschen in der Abstinenzperiode angenommenen Hyperthyreoidismus erklären können. Man brauchte sich nur vorzustellen, daß die Sympathicushemmung unter dem Einfluß der Morphinentziehung wegfiele und somit eine kompensatorische Funktionssteigerung des die Schilddrüse innervierenden Sympathicus nach Zeiten andauernder Schädigung erfolgen könnte.

Experimentell ließe sich, wie schon gesagt, bei unseren Tieren ein Hyperthyreoidismus nicht feststellen;

für die Praxis scheint aber der Nachweis, daß Atropin im Tierversuch, die durch chronische Morphinzufuhr resultierende Gewichtsabnahme und Resistenzverminderung gegen Acetonitril aufzuheben vermag, wichtig. Die „Kombinationsinjektion" würde also nicht nur bei Haemoptoe der Phthisiker, sondern bei allen Fällen, wo überhaupt eine Verabreichung des Morphins indiziert ist, angebracht sein.

Zusammenfassung.

1. Es zeigte sich, daß eine mit Morphium 5 Wochen und länger behandelte Serie von Mäusen eine Gewichtsabnahme zeigte; die gleichzeitig mit Morphin und Atropin behandelten Tiere behielten ihr Körpergewicht oder nahmen sogar zu.

2. Mit einmaliger großer Morphindosis behandelte Mäuse starben; die gleichzeitig mit Atropin versehenen blieben am Leben.

3. Nach W u t h finden wir bei chronischem Morphin Abusus die Zeichen des Vagustonus und Hyperthyreoidismus. Bei den in der oben erwähnten Weise vorbehandelten Mäusen ergab die Funktionsprüfung der Schilddrüse, daß die Morphinmäuse bereits bei 0,8 mg Acetonitril pro g Tier starben, entsprechend einem Hyperthyreoidismus; die Morphin-Atropinmäuse starben erst bei 1,2 bis 1,8 mg Acetonitril. Daraus ist zu entnehmen, daß Atropin auch die schädigende Wirkung des Morphins auf die Schilddrüse zu kompensieren vermag.

4. Für die Praxis ergibt sich daraus die Folgerung, daß in allen Fällen, wo die Morphinapplikation ratsam ist, diese in Kombination mit Atropin vorzunehmen ist.

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. Stahl für die zahlreichen Winke bei der Anordnung unserer Versuche und für die Anleitung bei der Abfassung der Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Außerdem bitte ich, an dieser Stelle dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock, Herrn Professor Dr. Curschmann, für die Ueberlassung des Materials meinen ergebensten Dank aussprechen zu dürfen.

Literaturverzeichnis.

Berringer, Kurt: Über erleichterte Morphiumentziehung durch gleichzeitige parenterale Eiweißgaben.
Zentr.-Bl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 93, Heft 3—5, S. 647. 1924.

Biedel, Arthur: Innere Sekretion.
Physiol. Grundlage u. Bedeutung für die Pathologie. Bd. I, Allgem. Teil, S. 135—254.

Bieberfeld, Johannes: Zur Kenntnis der Gewöhnung des Morphins.
Biochem. Zeitschr. Bd. 122, Heft 5—6, S. 260 bis 268. 1921.

Bonnhöfer: Über Verbreitung und Bekämpfung des Morphinismus.
Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Medizin. Bd. 83, Heft 3—4, S. 228. 1926.

Claude, Henry: Bericht über den Blutzuckerspiegel beim Morphinismus.
Zentralblatt f. d. ges. Medizin. Bd. 38, 1925, S. 842.

Endres, Gustav: Die Wirkung des Morphins auf das Atemzentrum und die Atemregulation.
Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin, Bd. 41, H. 4—6 S. 601—619. 1924.

Engelmann: Über Innervation der Schilddrüse.
Zeitschr. f. d. ges. Physiologie.

Hildebrandt, Fritz: Über Veränderung des Stoffwechsels nach chronischer Morphinzufuhr (nach Versuchen an Ratten).

Archiv f. exper. Pharmakologie und Pathologie. Bd. 92, Heft 1—3, S. 68—95. 1922.

v. Hößlin: Behandlung des Morphinismus.

Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 71, Nr. 45, S. 1567—69. 1924.

Jansch, H.: Über Verteilung des Morphiums im akuten Vergiftungsanfall.

Beitrag z. gerichtl. Medizin. Bd. 35, S. 48—50. 1922.

Hufeland: Über Beziehungen des Nervensystems zu innersekretorischen Organen.

Münch. med. Wochenschr. Nr. 34, Jahrg. 73, 1926 S. 1389—1392.

Legewie, Bernhard: Delirium und Morphinismus, zugleich ein Beitrag zur Frage der Morphingewöhnung.

Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 89, Heft 4—5, S. 558—578. 1924.

Ottenstein, Berta: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Suchten und Erziehungserscheinungen, insbesondere des Morphinismus.

Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 100, Heft 5—6, S. 349—359. 1924.

Römer, C.: Die Behandlung des Morphinismus.

Klin. Wochenschr. Jahrg. 4 Nr. 8, S. 364—366. 1925.

Schapiro, Nikolai: Über die Wirkung von Morphin, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Magen-Darmtraktus.

Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. 151, Heft 1—3, S. 65—96. 1913.

Schmitz, Hermann: Erfahrungen bei der Behandlung Morphiumkranker.

Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 71, Nr. 17, S. 551—552. 1924.

Schübel, Conrad: Wirkung des Morphins auf den Stoffwechsel.

Zentralbl. f. d. ges. Medizin. Bd. 6, 1913, S. 228.

Wuth, O.: Über Probleme des Morphinismus.

Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. Bd. 96, Heft 4—5, S. 698—703. 1925.

Wuth, O.: Über Morphinismus. Der Nachweis des Morphins in Körperflüssigkeiten.

Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 72, Nr. 18, S. 722—723. 1925.

Wuth, O.: Über Morphinismus. Bemerkungen zur Morphintherapie.

Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 71, Nr. 27, S. 893—894. 1924.

Wuth, O.: Über Morphinismus.

Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 70, Nr. 41, S. 1266—1268. 1923.

Stahl und Werth: Untersuchungen über Herdreaktionen nach Morphiumeinverleibung und ihre Vermeidung. Inaug. Diss. Rostock 1924.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich-August Busch, wurde am 10. Juni 1902 als Sohn des praktischen Arztes Friedrich Busch und seiner Gemahlin Emma Busch, geb. Böttcher, geboren. Ich besuchte drei Jahre die Volksschule und darauf neun Jahre das Gymnasium in Lübeck, welches ich Ostern 1922 absolvierte. Sommersemester 1928 immatrikulierte ich in der medizinischen Fakultät der Universität Kiel, wo ich 1924 das Physikum bestand. Darauf studierte ich 5 Semester in Rostock, wo ich 1927 das Staatsexamen bestand. Seit 1. Juni 1927 bin ich an der medizinischen Klinik hierselbst als Medizinalpraktikant tätig.